

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml stamoppløsning til radioaktive legemidler, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-klorid ved referansetidspunktet for aktivitet (ART), tilsvarende maksimum 12,6 mikrogram lutetium (^{177}Lu) (som klorid).

ART er definert som slutten av produksjonen. Minimum spesifikk aktivitet er 3000 GBq/mg lutetium (^{177}Lu) ved ART.

Hvert 5 ml hetteglass inneholder et volum som varierer fra 0,1 ml til 4 ml, som tilsvarer en aktivitet fra 5,2 til 207,2 GBq ved ART.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder et volum som varierer fra 0,1 ml til 8 ml, som tilsvarer en aktivitet fra 5,2 til 414,4 GBq ved ART.

Aktiviteten på datoen og klokkeslettet som er bestilt av kunden, angitt som KAL (kalibrering), bestemmes av tiden som er gått fra ART og halveringstiden til lutetium (^{177}Lu).

Lutetium (^{177}Lu) har en halveringstid på 6,7 dager. Lutetium (^{177}Lu) uten tilsatt bærer er produsert ved nøytronbestråling av beriket ytterbium (^{176}Yb). Lutetium (^{177}Lu) brytes ned ved β -minus stråling til stabil hafnium (^{177}Hf), hvorav den dominerende β -minus (79,3 %) har en maksimal energi på 497 keV. Også lav gammaenergi slippes ut, for eksempel ved 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Stamoppløsning til radioaktive legemidler, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er en stamoppløsning til radioaktive legemidler, og den er ikke ment for direkte bruk hos pasienter. Den skal kun brukes til radioaktiv merking av bærermolekyler som er spesifikt utviklet og autorisert for radioaktiv merking med lutetium (^{177}Lu)-klorid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal kun brukes av spesialister med erfaring innen *in vitro*-radioaktiv merking.

Dosering

Mengden Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev som kreves for radioaktiv merking og mengden lutetium (^{177}Lu)-merket legemiddel som deretter administreres er avhengig av det radiomerkede legemiddelet og dets tiltenkte bruk. Se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal radiomerkes.

Pediatrik populasjon

For mer informasjon om pediatrik bruk av lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler, se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal radiomerkes.

Administrasjonsmåte

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er beregnet for *in vitro*-radioaktiv merking av legemidler, som deretter administreres ved godkjent administrasjonsmåte.

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal ikke administreres direkte til pasienten.

For instruksjoner om tilbereding av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Påvist eller mistenkt graviditet eller når graviditet ikke er utelukket (se pkt. 4.6).

For informasjon om kontraindikasjoner til bestemte lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler som er merket som radioaktive med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell nytte-/risikovurdering

For hver pasient må den radioaktive eksponeringen være forsvarlig med hensyn til den forventede nytten. Radioaktiviteten som administreres skal i hvert enkelt tilfelle være så lav som mulig for å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal ikke gis direkte til pasienten, men må brukes til radioaktiv merking av bæreremolekyler som monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer eller andre substrater.

Nedsatt nyrefunksjon og hematologiske sykdommer

Nøye vurdering av nytte/risiko-forholdet hos disse pasientene er nødvendig, siden økt strålingseksponering er mulig. Det anbefales å utføre enkelte vurderinger av strålingsdosimetri av spesifikke organer, som kanskje ikke er målorgan for behandling.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi

Det er sett tilfeller av myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myelogen leukemi (AML) etter lutetium(^{177}Lu) peptid reseptor radionuklid-behandling mot nevroendokrine tumorer (se punkt 4.8). Dette må tas i betraktning når man vurderer nytte mot risiko, spesielt for pasienter med mulige risikofaktorer, for eksempel tidligere eksponering for cellegifter (f.eks. alkyleringsmidler).

Myelosuppresjon

Anemi, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni og nøytropeni (mindre vanlig) kan oppstå under radioligandbehandling med lutetium (^{177}Lu). De fleste tilfeller er milde og forbigående, men i noen tilfeller har pasienter hatt behov for blod- og blodplattetransfusjon. Hos enkelte pasienter kan mer enn én cellelinje være påvirket. Pancytopeni har blitt beskrevet der avbrudd av behandlingen har vært nødvendig. En telling av blodceller bør tas ved basislinjen og overvåkes regelmessig under behandling, i samsvar med klinisk veiledning.

Nyrebestråling

Radioaktivt merket somatostatinanaloger skilles ut av nyren. Nefropati grunnet stråling er rapportert etter peptid reseptor radionuklid-behandling for nevroendokrine tumorer ved bruk av andre radioisotoper. Nyrefunksjonen bør vurderes ved basislinjen og under behandling, og det bør vurderes å

beskytte nyren i samsvar med klinisk veiledning.

Hepatotoksisitet

Tilfeller av hepatotoksisitet er rapportert etter markedsføring og i litteraturen hos pasienter med levermetastaser som får behandling med peptid-reseptor radionuklid basert på Lutetium (^{177}Lu) for nevroendokrine tumorer. Leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig under behandling. Det kan være nødvendig med dosereduksjon hos berørte pasienter.

Hormonfrigjøringsyndromer

Det er rapportert karsinoid krise og andre syndromer assosiert med frigjøring av hormoner fra funksjonelle nevroendokrine tumorer etter peptid-reseptor radionuklid-behandling med lutetium (^{177}Lu), som kan være relatert til stråling av tumorceller. Rapporterte syndromer inkluderer rødme og diaré assosiert med hypotensjon. I noen tilfeller bør innleggelse og observasjon over natten vurderes (f.eks. pasienter med dårlig farmakologisk kontroll på symptomene). Ved hormonelle kriser kan behandling inkludere: intravenøse høydose-somatostatinanaloger, intravenøse væsker, kortikosteroider og korreksjon av elektrolyttforstyrrelser hos pasienter med diaré og/eller oppkast.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert etter radioligandbehandling med lutetium (^{177}Lu). Pasienter med tidligere nedsatt nyrefunksjon og høy tumorbyrde kan ha høyere risiko og skal behandles med økt forsiktighet. Nyrefunksjonen samt elektrolyttbalansen skal vurderes ved behandlingsstart og under behandling.

Ekstravasasjon

Det er rapportert ekstravasasjon av lutetium (^{177}Lu)-merkede ligander etter markedsføringen. Ved ekstravasasjon må infusjonen av legemidlet stoppes umiddelbart og nukleærmedisineren og radiofarmasøyten må informeres omgående. Håndteringen skal følge lokale protokoller.

Beskyttelse mot stråling

Punktkildetilnærming viser at gjennomsnittlig dosering 20 timer etter administrering av en dose på 7,3 GBq Lutetium (^{177}Lu) chloride Billeve-merket radiofarmaka (residuell radioaktivitet på 1,5 GBq) for en person på 1 meters avstand fra pasientens kroppssenter med en abdominalradius på 15 cm er 3,5 mikroSv/t. Ved å doble avstanden til pasienten til 2 meter, reduseres dosemengden med en faktor på 4, til 0,9 mikroSv/t.

Den samme dosen i en pasient med en abdominalradius på 25 cm gir en dosering på 1 meters avstand på 2,6 mikroSv/t. Generelt er den aksepterte grensen for utskrivning av en behandlet pasient fra sykehuset er 20 mikroSv/t. I de fleste land er eksponeringsgrensen for sykehuspersonale fastsatt til den samme som for allmennheten på 1 mSv/år. Ved en dosering på 3,5 mikroSv/t i gjennomsnitt, vil dette tillate sykehuspersonale å arbeide omtrent 300 timer/år i umiddelbar nærhet til pasienter behandlet med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billeve-merket radiofarmaka uten å bruke strålingsvern. Det forventes at nukleærmedisinsk personale skal bruke standard strålevern.

Alle andre personer i umiddelbar nærhet til den behandlede pasienten, skal informeres om mulighetene til å redusere hans/hennes eksponering grunnet stråling fra pasienten.

Spesifikke advarsler

For informasjon om spesielle advarsler og spesielle forholdsregler for bruk av lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler, se også preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt.

Ytterligere forholdsregler i forhold til slektninger, pårørende og sykehuspersonale finnes i pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med lutetium (^{177}Lu)-klorid og andre legemidler har blitt utført.

For informasjon om interaksjoner forbundet med bruk av lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler, se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal radiomerkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Når det er aktuelt å administrere et radioaktivt legemiddel til en fertil kvinne, er det viktig å fastslå hvorvidt hun er gravid eller ikke. Kvinner som har forsinket menstruasjon skal antas å være gravide inntil det motsatte er bevist. Dersom det er tvil om kvinnen kan være gravid (hvis kvinnen har forsinket menstruasjon, dersom menstruasjonen er svært uregelmessig, o.l.), bør pasienten tilbys alternativ behandling (hvis det finnes noen), som ikke innebærer bruk av ioniserende stråling. Før bruk av (^{177}Lu)-merkede legemidler skal graviditet utelukkes med en adekvat/godkjent test.

Graviditet

Bruk av lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler er kontraindisert under påvist eller mistenkt graviditet, eller når graviditet ikke er utelukket på grunn av risikoen for ioniserende stråling for fosteret (se pkt. 4.3).

Amming

Før radiofarmaka administreres til en mor som ammer, bør det vurderes om administrering av radionukliden skal utsettes inntil ammingen har opphørt, og hvilke radiofarmaka som er mest passende med hensyn til utskillelsen av aktivitet i morsmelk. Dersom administreringen anses som nødvendig, bør ammingen avbrytes og den overflødige melken kastes.

Fertilitet

Effekter av lutetium (^{177}Lu)-klorid på mannlig og kvinnelig fertilitet er ikke undersøkt hos dyr. Lav eksponering kan påvises i mannlige og kvinnelige kjønnsorganer. Det kan ikke utelukkes at (^{177}Lu)-merkede legemidler fører til reproduksjonstoksisitet, inkludert spermatogenetiske skader i testikler hos menn eller genetiske skader i testikler hos menn eller ovarier hos kvinner.

Ytterligere informasjon om bruk av lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler når det gjelder fertilitet er angitt i preparatomtalen til legemidlet som skal radiomerkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner etter behandling med lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler er angitt i preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger etter administrering av lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler tilberedt ved radioaktiv merking med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billeve vil være avhengig av det spesifikke legemidlet som brukes. Slik informasjon er angitt i preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal radiomerkes.

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kreft og et potensiale for utvikling av arvelige

defekter. Stråledosen som oppnås ved terapeutisk eksponering kan gi høyere forekomst av kreft og mutasjoner. I alle tilfeller er det nødvendig å forsikre seg om at risikoen ved stråling er mindre enn risikoen ved selve sykdommen.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er delt inn i grupper i henhold til MedDRA-klassifiseringsfrekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Liste over bivirkninger

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Refraktær cytopeni med flerlineær dysplasi (myeloplastisk syndrom) (se pkt. 4.4)	Akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Nøytropeni		Pancytopeni
Endokrine sykdommer				Karsinoid krise
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Tumorlysesyndrom
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast			Munntørighet
Hud- og underhuds-sykdommer	Alopesi			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tørr munn

Tørr munn er rapportert hos pasienter med metastatisk kastreringsresistent prostatakreft som mottar PSMA-målrettede lutetium (^{177}Lu)-merkede radioaktive ligander, og har vært forbigående.

Alopesi

Alopesi, beskrevet som lett og forbigående, er observert blant pasienter som får lutetium (^{177}Lu) peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi for neuroendokrine tumorer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

Vedlegg V.

4.9 Overdosering

Tilstedeværelse av fritt lutetium (^{177}Lu)-klorid i kroppen etter utilsiktet administrering av Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev vil føre til økt benmargstoksisitet og hematopoetisk stamcelleskade. I tilfelle utilsiktet administrering av Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev må derfor radiotoksisiteten for pasienten reduseres ved umiddelbar (dvs. innen 1 time) administrering av preparater som inneholder kelater som Ca-DTPA eller Ca-EDTA for å øke elimineringen av radionukliden fra kroppen.

Følgende preparater må være tilgjengelige på klinikker som bruker Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev til merking av bærermolekyler til terapeutisk bruk:

- Ca-DTPA (trinatriumkalsiumdietylentriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (kalsiumdinatriumetylendiamintetraacetat)

Disse kelaterende forbindelsene bidrar til eliminering av lutetium (^{177}Lu)-radiotoksisitet ved en utveksling mellom kalsiumionet i komplekset og lutetium (^{177}Lu)-ionet. På grunn av kapasiteten til de kelaterende ligandene (DTPA, EDTA) til å danne vannløselige komplekser, elimineres kompleksene og bundet lutetium (^{177}Lu) raskt via nyrene.

Ett gram av de kelaterende forbindelsene bør administreres ved sakte intravenøs injeksjon over 3-4 minutter, eller ved infusjon (1 gram i 100-250 ml glukose, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning).

Den kelaterende effekten er størst umiddelbart etter eller innen én time etter eksponering når radionukliden sirkulerer i eller er tilgjengelig i vevsvæske og plasma. Et intervall på > 1 time etter eksponering utelukker imidlertid ikke administrering og effektiv virkning av kelater med redusert effekt. Intravenøs administrering bør ikke vare lenger enn 2 timer.

I alle tilfeller skal blodparametrene til pasienten overvåkes og nødvendige tiltak iverksettes umiddelbart hvis det er mistanke om radiotoksisitet.

Toksisitet av fritt lutetium (^{177}Lu) på grunn av frigivelse *in-vivo* fra merkede biomolekyler i kroppen under behandling kan reduseres ved post-administrering av kelaterende forbindelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre terapeutiske radiofarmaka, ATC-kode: V10X

De farmakodynamiske egenskapene til lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler tilberedt ved radioaktiv merking med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, før administrering, vil være avhengig av hvilken type legemiddel som skal radiomerkes. Se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt.

Lutetium (^{177}Lu) avgir β -minus partikler med moderat maksimal energi (0,498 MeV) med en maksimal vevspenetrasjon på omtrent 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) avgir også lavenergi gamma-stråler som tillater scintigrafiske, biodistribusjons- og dosimetristudier med de samme lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidlene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med bakgrunn i at dette legemidlet ikke gir signifikante terapeutiske fordeler

sammenlignet med eksisterende behandlinger for pediatriske pasienter. Dette unntaket gjelder imidlertid ikke noen terapeutisk bruk av legemidlet når det er bundet til et bæreremolekyl (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler tilberedt ved radioaktiv merking med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, før administrering, vil være avhengig av hvilken type legemiddel som skal radiomerkes.

Distribusjon etter utilsiktet intravenøs administrering av lutetium (^{177}Lu)-klorid

Data fra studier i mus, rotter og kaniner indikerer at mer enn halvparten av lutetium (^{177}Lu) som kommer inn i den systemiske sirkulasjonen, deponeres i skjelettet og bare små mengder distribueres til leveren og nyrene. Lutetium (^{177}Lu) har en biologisk halveringstid på mellom 10 og 40 dager i bløtvevet hos mus og rotter, men har en svært lang biologisk halveringstid i skjelettet. Imidlertid er disse lange halveringstider i skjelettet ikke relevante for lutetium (^{177}Lu)-klorid uten tilsatt bærer, siden det helt nedbrytes med en halveringstid på 6,7 dager etter administrering, og forhindrer akkumulering over tid.

Etter intravenøs injeksjon av lutetium (^{177}Lu)-klorid elimineres lutetium (^{177}Lu) hovedsakelig, men sakte i urinen. Eliminering gjennom avføring er også observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksikologiske egenskapene til lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler tilberedt ved radioaktiv merking med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, før administrering, vil være avhengig av hvilken type legemiddel som skal radiomerkes.

Toksisiteten av ikke-radioaktivt lutetiumklorid er undersøkt hos ulike pattedyr og ved bruk av ulike administrasjonsveier. LD50 var ca. 315 mg/kg hos mus ved intraperitoneal administrering. Hos katter ble ingen farmakologisk effekt på respirasjon og kardiovaskulær funksjon observert inntil en kumulativ intravenøs dose på 10 mg/kg. En høy dose på 10 GBq med lutetium (^{177}Lu)-klorid inneholder 2,4 mikrog lutetium, som tilsvarer en human dose på 0,034 mikrog/kg. Denne dosen er omtrent 7 ganger lavere enn den intraperitoneale LD50 hos mus og mer enn 5 ganger lavere enn NOEL observert hos katter. Lutetium metalliontoksisitet av Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev- (^{177}Lu)-merkede legemidler kan derfor ekskluderes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Saltsyre, fortynnet

6.2 Uforlikeligheter

Radioaktiv merking av legemidler, slik som monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer eller andre substrater, med lutetium (^{177}Lu)-klorid er svært sensitiv ovenfor forurensninger med spormetaller.

Det er viktig at alt glassutstyr, kanyler, o.l. som brukes til tilberedning av radioaktivt merket legemiddel er grundig rengjort for å sikre at det er fritt for forurensninger med spormetaller. For å minimere forurensninger med spormetaller skal det kun brukes kanyler (f.eks. ikke-metalliske) med påvist resistens mot fortynnet syre.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som skal merkes som radioaktive.

6.3 Holdbarhet

Inntil 11 dager etter produksjonsdatoen.

Av mikrobiologiske hensyn, med mindre metoden for uttrekking fra hetteglasset eller enhver tilsetning til hetteglasset utelukker risiko for mikrobiell kontaminering, bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å unngå unødvendig eksponering for stråling.

Lagring av radiofarmaka må skje i overensstemmelse med lokale forskrifter for radioaktive stoffer.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser når det gjelder temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart 5 ml eller 10 ml hetteglass av type I med henholdsvis konisk eller flat bunn, lukket med en teflonbelagt gummipropp av klorobutyl og aluminiumslokk.

Hetteglassene oppbevares i en blybeholder for å beskytte mot stråling og er pakket i en polystyrenbeholder og en ytterkartong.

Pakningsstørrelser:

5 ml hetteglass: 1, 2 eller 3 hetteglass

10 ml hetteglass: 1,2 eller 3 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er ikke beregnet for direkte bruk hos pasienter.

Generelle advarsler

Radiofarmaka skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i utvalgte kliniske sammenhenger. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt regelverket og/eller egnede lisenser utstedt av relevante myndigheter.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som tilfredsstiller både krav til strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Passende aseptiske forholdsregler skal tas.

For instruksjoner vedrørende ektemporal tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom beholderen på noe tidspunkt blir skadet under tilberedning av dette legemidlet, skal preparatet ikke brukes.

Administreringsprosedyrer skal utføres på en måte som minimerer risikoen for forurensning av legemidlet og bestråling av operatørene. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Overflatedose nivåene og akkumulert dose avhenger av mange faktorer. Målinger på stedet og under arbeidet er avgjørende og bør praktiseres for en mer presis og informativ bestemmelse av total stråledose for personalet. Helsepersonell rådes til å tidsbegrense nærkontakt med pasienter som har fått injisert lutetium (^{177}Lu)-merket radiofarmaka. Det anbefales å bruke tv-skjerm for overvåking av pasienter. I og med at halveringstiden for lutetium (^{177}Lu) er lang, bør intern forurensning unngås. Det

er derfor obligatorisk å bruke vernehansker av høy kvalitet (lateks/nitril) i direkte kontakt med radiofarmaka (hetteglass/sprøyte) og med pasienten. For å minimere stråling ved gjentatt eksponering er det ingen spesielle anbefalinger annet enn å strengt følge de som er nevnt overfor.

Ytre stråling eller forurensning fra urin, oppkast, o.l., utgjør en risiko for andre personer ved administreringen av radiofarmaka. Forholdsregler for strålevern i henhold til nasjonale bestemmelser må derfor følges.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Stråledosen som absorberes av de ulike organene etter intravenøs administrering av et lutetium (^{177}Lu)-merket legemiddel er avhengig av det konkrete molekylet som er radiomerket.

Informasjon om strålingsdosimetri for hvert legemiddel etter administrering av radiomerket preparat er tilgjengelig i preparatomtalen/pakningsvedlegget for det enkelte legemidlet som skal radiomerkes.

Dosimetritabellene nedenfor er angitt for å vurdere bidraget av ikke-konjugert lutetium (^{177}Lu) til strålingsdosen etter administrering av lutetium (^{177}Lu)-merket legemiddel eller en utilsiktet intravenøs injeksjon med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Doseberegninger (absorberte normaliserte doser for målorganer [mGy/MBq] og effektive normaliserte doser [mSv/MBq] ble utført i Olinda/EXM 2 dosekalkulator ved hjelp av gjennomsnittlig \hat{A} -verdi (gjennomsnitt mellom \hat{A} -verdiene oppnådd fra hver vurderte dyrestudie) for hvert kildeorgan etter administrering av 1000 MBq. Organdoser er listet nedenfor for en voksen mann- og kvinnemodell samt for 15-årige, 10-årige, 5-årige, 1-årige og nyfødte gutte- og jentemodeller, ifølge ICRP 89 (International Commission on Radiological Protection).

Resultatene viser osteogene celler, lever, nyrer, rød marg og milt som de betydelige målorganene for biodistribusjon av lutetium (^{177}Lu)-klorid.

Tabell 2: Estimerte organ absorberte normaliserte doser [mGy/MBq] og normalisert effektiv dose [mSv/MBq] i mannlige modeller med Olinda/EXM dosekalkulator av ¹⁷⁷LuCl₃

Målorgan	Voksne	15-åringer	10-åringer	5-åringer	1-åringer	Nyfødte
Binyrer	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Hjerne	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Spiserør	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Øyne	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Galleblærevegg	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Nedre tykktarmvegg	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Tynntarm	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Magevegg	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Øvre tykktarmvegg	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Endetarm	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Hjertevegg	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Nyrer	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Lever	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Lunger	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Bukspyttkjertel	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostata	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Spyttkjertler	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Rød marg	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene celler	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milt	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testikler	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Thymus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Skjoldbruskkjertel	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Urinblærevegg	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Hele kroppen	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Effektive dose [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabell 3: Estimerte organ absorberte normaliserte doser [mGy/MBq] og normalisert effektiv dose [mSv/MBq] i kvinnelige modeller med Olinda/EXM dosekalkulator av ¹⁷⁷LuCl₃

Målorgan	Voksne	15-åringer	10-åringer	5-åringer	1-åringer	Nyfødte
Binyrer	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Hjerne	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Bryster	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Spiserør	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Øyne	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Galleblærevegg	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Nedre tykktarmvegg	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Tynntarm	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00

Målorgan	Voksne	15- åringer	10- åringer	5-åringer	1-åringer	Nyfødte
Magevegg	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Øvre tykktarmvegg	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Endetarm	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Hjertevegg	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Nyrer	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Lever	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Lunger	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Eggstokke	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Bukspyttkjertel	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Spyttkjertler	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Rød marg	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene celler	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milt	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Thymus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Skjoldbruskkjertel	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Urinblærevegg	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Livmor	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Hele kroppen	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Effektiv dose [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Før bruk må emballasje og radioaktivitet kontrolleres. Aktivitet kan måles ved hjelp av et ioniseringskammer.

Lutetium (^{177}Lu) er en beta/gamma-emitter. Aktivitetsmålinger ved hjelp av et ioniseringskammer er svært følsomme for geometriske faktorer, og bør derfor kun utføres under geometriske forhold som er tilstrekkelig validerte.

Vanlige forholdsregler for sterilitet og radioaktivitet skal følges.

Uttrekking skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes før proppen er desinfisert, oppløsningen skal trekkes opp gjennom proppen ved bruk av en sprøyte for én enkelt dose utstyrt med egnet strålingsvern og en steril engangskanyle eller ved bruk av godkjent automatisk applikasjonsutstyr.

Dersom hetteglasset blir skadet, skal ikke legemidlet brukes.

Den kompleksdannende forbindelsen og andre reagenser skal tilsettes hetteglasset med lutetium (^{177}Lu)-klorid. Fritt lutetium (^{177}Lu) tas opp og akkumuleres i skjelettet. Dette kan potensielt føre til osteosarkom. Det anbefales å tilsette et bindende stoff slik som DTPA, før intravenøs administrering av lutetium (^{177}Lu)-merkede konjugater, slik at disse danner et kompleks med fritt lutetium (^{177}Lu), dersom dette er til stede, og dette fører til en rask renal utskillelse av lutetium (^{177}Lu).

Det skal utføres kvalitetskontroll av bruksklar radiofarmaka etter radioaktiv merking med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev for å sikre at en adekvat radiokjemisk renhet er oppnådd. Grenser for radiokjemiske urenheter bør settes med hensyn til det radiotoksikologiske potensialet til lutetium (^{177}Lu). Fritt ikke-bundet lutetium (^{177}Lu) skal derfor minimeres.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning lutetium (^{177}Lu)-klorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml oppløsning inneholder 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-klorid ved referansetidspunktet for aktivitet (ART).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Saltsyre, fortynnet

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning.

1 hetteglass

2 hetteglass

3 hetteglass

Vol.: ... ml	Vol.: ... ml	Vol.: ... ml
Aktivitet ved KAL: ... GBq/hetteglass	Aktivitet ved KAL: ... GBq/hetteglass	Aktivitet ved KAL: ... GBq/hetteglass

KAL: { DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET }

Spesifikk aktivitet ved ART: ... GBq/mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For radioaktivmerking *in vitro*.

IKKE FOR DIREKTE ADMINISTRERING TIL PASIENTER.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, tt:00 CET}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar i originalpakningen for å unngå unødvendig strålingseksponering.

Oppbevaring i overensstemmelse med lokale forskrifter for radioaktive stoffer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt for krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BLYBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billeve 51,8 GBq/ml stamoppløsning til radioaktive legemidler, oppløsning lutetium (^{177}Lu)-klorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml oppløsning inneholder 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-klorid ved referansetidspunktet for aktivitet (ART).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Saltsyre, fortynnet

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Stamoppløsning til radioaktive legemidler, oppløsning.

1 hetteglass

Vol.: ... ml

Aktivitet ved KAL: ... GBq/hetteglass

KAL: { DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET }

Spesifikk aktivitet ved ART: ... GBq/mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For radioaktiv merking *in vitro*.

IKKE FOR DIREKTE ADMINISTRERING TIL PASIENTER.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



8. UTLØPSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, tt:00 CET}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar i originalpakningen for å unngå unødvendig strålingseksponering.

Oppbevaring i overensstemmelse med lokale forskrifter for radioaktive stoffer.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS (5 ml, 10 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billeve 51,8 GBq/ml
lutetium (¹⁷⁷Lu)-klorid

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, tt:00 CET}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

VOLUM: ...ml
AKTIVITET ved KAL: ...GBq/hetteglass
KAL: {DD/MM/YYYY tt:00 CET}

6. ANNET



Cilatus Manufacturing Services Ltd.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning lutetium (^{177}Lu)-klorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet sammen med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør din nukleærmedisinske lege som har tilsyn med prosedyren hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt din nukleærmedisinske lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker legemiddelet som er radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev
3. Hvordan du bruker Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er og hva det brukes mot

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er en type preparat som kalles en stamopløsning til radioaktive legemidler. Det inneholder det aktive stoffet lutetium (^{177}Lu)-klorid som avgir beta-minus stråling.

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er ikke ment å brukes alene. Før bruk må det kombineres med andre legemidler (såkalte bærerlegemidler, "carrier medicines") som er spesielt utviklet for bruk med lutetium (^{177}Lu)-klorid. Denne prosessen kalles radioaktiv merking.

Disse bærerlegemidlene kan være stoffer som er utviklet til å gjenkjenne en spesiell type celler i kroppen. Bærerlegemidlet gis til pasienten i henhold til instruksjonene i det legemidlets produktinformasjon. Den transporterer deretter strålingen dit det trengs i kroppen, for å behandle sykdom eller for at få bilder på en skjerm som brukes til å diagnostisere sykdom.

Bruk av et legemiddel radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev vil medføre at man utsettes for radioaktivitet. Legen og den nukleærmedisinske legen har kommet fram til at de medisinske fordelene ved å bruke Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev oppveier risikoen fra strålingen.

Se også pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

2. Hva du må vite før du bruker Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Bruk ikke Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev:

- dersom du er allergisk ovenfor lutetium (^{177}Lu)-klorid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid eller tror du kan være gravid.

Se også pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev for mer informasjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal ikke administreres direkte til pasienter.

Vis spesiell forsiktighet med legemidlet som er merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev:

- dersom du har nedsatt nyrefunksjon eller sykdom i beinmargen.

Behandling med lutetium (^{177}Lu) kan føre til følgende bivirkninger:

- redusert antall røde blodceller (anemi).
- redusert antall blodplater (trombocytopeni), disse er viktige for å stanse blødning.
- redusert antall hvite blodceller (leukopeni, lymfopeni eller neutropeni) som er viktig for å beskytte kroppen mot infeksjon.

De fleste av disse tilfellene er milde og forbigående. Redusert antall av alle tre typer blodceller (røde blodceller, blodplater og hvite blodceller – pancytopeni) har blitt beskrevet for noen pasienter.

Avbrudd av behandlingen er nødvendig hos pasienter med pancytopeni.

Siden lutetium (^{177}Lu) noen ganger kan påvirke dine blodceller, vil legen ta blodprøver før du starter og ved regelmessige intervaller i løpet av behandlingen. Kontakt din lege hvis du opplever kortpustethet, blåmerker, blødninger fra nese, blødning fra tannkjøttet eller hvis du utvikler feber.

Når dette legemidlet brukes til å radiomerke bærerlegemidler kalt somatostatinanaloger som brukes til å behandle kreft som kalles nevroendokrine tumorer, skilles det radiomerkede bærerlegemiddel ut av nyrene. Legen din vil derfor ta blodprøver for å måle nyrefunksjonen før du starter og under behandlingen.

Behandling med Lutetium (^{177}Lu) kan påvirke måten leveren din fungerer på. Legen din vil ta en blodprøve for å sjekke leverfunksjonen din under behandlingen.

Lutetium (^{177}Lu)-merkede legemidler kan gis direkte inn i blodåren gjennom en hul nål som kalles kanyler. Det har vært rapporter om lekkasje av væske ut i det omkringliggende vevet (ekstravasasjon). Fortell legen dersom du får hevelser eller smerter i armen.

Etter at nevroendokrine tumorer er behandlet med Lutetium (^{177}Lu), kan du få symptomer forbundet med frigjøring av hormoner fra tumorcellene, kjent som en karsinoid krise. Fortell legen dersom du føler deg svak eller svimmel eller har rødme eller diaré etter behandlingen.

Behandling med lutetium (^{177}Lu) kan forårsake tumorlysesyndrom, en tilstand som følge av hurtig nedbrytning av tumorceller. Dette kan føre til unormale blodprøveresultater, uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller anfall innen en uke etter behandling. Legen din vil utføre blodprøver for å overvåke deg for dette syndromet. Fortell legen din hvis du har muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring eller kortpustethet.

Se også pakningsvedlegget til legemidlet som skal radiomerkes med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev for ytterligere advarsler og forholdsregler.

Barn og ungdom

Snakk med din lege spesialisert i nukleærmedisin hvis du er under 18 år.

Bruk av iLuminate hos barn og ungdom under 18 år avhenger av legemidlet som skal radiomerkes med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Se pakningsvedlegget for dette legemidlet.

Andre legemidler og legemidler radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Snakk med din lege spesialisert i nukleærmedisin dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, da disse kan påvirke prosedyren.

Det er ukjent om lutetium(^{177}Lu)-klorid kan påvirke andre legemidler, da dette ikke er spesielt undersøkt.

Graviditet og amming

Snakk med din lege spesialisert i nukleærmedisin før du får legemidler som er merket som radioaktive med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er i tvil er det viktig at du rådfører deg med din lege spesialisert i nukleærmedisin som har tilsyn med prosedyren.

Dersom du er gravid

Legemidler som er radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal ikke gis hvis du er gravid.

Dersom du ammer

Du vil bli bedt om å slutte å amme.

Spør din lege spesialisert i nukleærmedisin om når du kan gjenoppta ammingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Legemidlet som brukes i kombinasjon med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Les derfor pakningsvedlegget til det andre legemidlet nøye.

3. Hvordan du bruker legemiddelet radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Det er strenge lover for bruk, håndtering og destruksjon av radiofarmaka. Legemidler som er merket som radioaktive med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev vil bare bli brukt på spesielle, kontrollerte områder. Dette legemidlet vil kun bli håndtert og gitt til deg av personer som har fått opplæring og som er kvalifisert til å bruke det på en trygg måte. Disse personene vil utvise forsiktighet og sørge for sikker bruk av dette legemidlet, og de vil holde deg oppdatert om hva de foretar seg.

Legen spesialisert i nukleærmedisin som har tilsyn med prosedyren vil bestemme hvilken mengde som skal gis av legemidlet som er radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev i ditt tilfelle. Dette vil være den minste mengden som er nødvendig for å oppnå riktig resultat, og er avhengig av hvilket legemiddel som gis sammen med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev og hva det brukes til.

Hvordan legemidlet som er merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev gis og gjennomføring av prosedyren

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev må kun brukes i kombinasjon med et annet legemiddel (bærerlegemiddel) som er spesielt utviklet og godkjent for bruk sammen med lutetium (^{177}Lu)-klorid. Administreringen er avhengig av typen bærerlegemiddel. Les derfor pakningsvedlegget til det andre legemidlet.

Varighet av prosedyren

Din lege spesialisert i nukleærmedisin vil informere deg om hvor lenge prosedyren vanligvis varer.

Etter at legemidlet som er radiomerket med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er gitt

Din lege spesialisert i nukleærmedisin vil informere deg dersom du trenger å ta noen spesielle forholdsregler etter å ha fått legemidlet som er merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Ta kontakt med din lege spesialisert i nukleærmedisin hvis du har spørsmål.

Hvis du har fått for mye legemiddel som er merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Siden legemidlet som er merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev håndteres av en lege spesialisert i nukleærmedisin under strengt kontrollerte forhold, er det kun en svært liten sjanse for overdosering. I tilfelle overdosering vil du imidlertid få egnet behandling.

Spør legen spesialisert i nukleærmedisin som har tilsyn med prosedyren dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet som er merket som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tørr munn er rapportert hos pasienter med prostatakreft som får behandling med lutetium (^{177}Lu), og har vært forbigående.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- Redusert antall blodceller (blodplater, røde eller hvite blodceller)
- Kvalme
- Oppkast

Bivirkninger rapportert hos pasienter som behandles for neuroendokrine tumorer:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- Lett, forbigående hårtap

Vanlige (kan påvirke opp til 1 av 10 personer):

- Beinmargskreft (myelodysplastisk syndrom)
- Redusert antall hvite blodceller (nøytropeni)

Mindre vanlige (kan påvirke opp til 1 av 100 personer):

- Beinmargskreft (akutt myelogen leukemi)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- Karsinoid krise (frigjøring av hormoner fra tumorcellerne)
- Tumorlysesyndrom (hurtig nedbryting av tumorceller)
- Redusert antall røde blodceller, blodplater og hvite blodceller (pancytopeni)
- Munntørhet

Det er rapportert beinmargskreft (myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi) hos pasienter flere år etter behandling med bærerlegemidler radiomerket med lutetium (^{177}Lu) for neuroendokrine tumorer.

Etter at legemidlet som er merket radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er gitt, vil det avgi visse mengder ioniserende stråling (radioaktivitet) som betyr at det er en risiko for kreft og utvikling av arvelige skader. I alle tilfeller skal mulige fordeler ved å få et legemiddel merket som radioaktivt være overveiende større enn risikoen ved stråling.

For mer informasjon, se pakningsvedlegget til legemidlet som skal merkes som radioaktivt med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Melding av bivirkninger

Kontakt din nukleærmedisinske lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Vedlegg V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Du skal ikke oppbevare dette legemidlet. Spesialisert helsepersonell har ansvar for oppbevaring av legemidlet i egnede lokaler. Oppbevaring av radioaktive legemidler vil skje i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive materialer.

Påfølgende informasjon er kun beregnet for spesialister:

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev etter utløpsdatoen og klokkeslettet som er angitt på merkingen etter EXP. Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal oppbevares i originalpakningen som beskytter mot stråling.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

- Virkestoff er lutetium (^{177}Lu)-klorid.
1 ml steril oppløsning inneholder 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-klorid ved referansetidspunktet for aktivitet (ART), tilsvarende maksimum 12,6 mikrogram lutetium (^{177}Lu) (som klorid). (GBq: GigaBecquerel er enheten som brukes som mål på radioaktivitet).
- Andre innholdsstoffer er saltsyre, fortynnet.

Hvordan Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev ser ut og innholdet i pakningen

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er en stamoppløsning til radioaktive legemidler, oppløsning. Den er en klar og fargeløs oppløsning i et klart 5 ml eller 10 ml hetteglass av type I med henholdsvis konisk eller flat bunn, lukket med en teflonbelagt gummipropp av klorobutyl og aluminiumslokk. Hetteglassene oppbevares i en blybeholder for å beskytte mot stråling og er pakket i en polystyrenbeholder og en ytterkartong.

Pakningsstørrelser:

5 ml hetteglass: 1, 2 eller 3 hetteglass

10 ml hetteglass: 1,2 eller 3 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Volumet i et hetteglass varierer fra 0,1-8 ml oppløsning (tilsvarer 5,2-414,4 GBq ved referansetidspunktet for aktivitet). Volumet er avhengig av mengden legemiddel kombinert med Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev som kreves for administrering av den nukleærmedisinske legen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danmark

Tilvirker

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Fullstendig preparatomtale for Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev følger med som et separat dokument i pakningen til legemidlet, med det formålet å gi helsepersonell vitenskapelig og praktisk tilleggsinformasjon om bruken av dette radiofarmakumet.

Se preparatomtalen.